

现代化学基础丛书 8

# 不对称合成

尤田耙 林国强 编著

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书分两个部分:第1~4章为基础部分,主要介绍与手性合成有关的基础知识和工作方法,包括:获得光活性化合物的途径;测定手性化合物对映体纯度和绝对构型的方法。第5~15章为反应部分,分章介绍了手性合成的各个专题,包括:二烷基锌和其他亲核试剂对醛酮、亚胺的加成(第5~6章);Michael加成(第7章);偶联反应(第8章);环丙烷化(第9章);催化加氢(第10章);烯烃环氧化、双羟化和氨基化(第11章);Diels-Alder反应(第12章);酶催化的不对称反应(第13章);手性合成在药物合成上的应用(第14章)和手性催化剂实用化研究进展(第15章)。

本书既系统介绍了基础知识,又提供了全面的最新研究成果,可作为有机化学、药物化学、精细化工等专业的研究生和教师的参考教材,也可作为相关学科研究人员的参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

不对称合成/尤田耙、林国强编著.—北京:科学出版社,2006  
(现代化学基础丛书8/朱清时主编)

ISBN 7-03-016191-2

I. 不… II. ①尤…②林… III. 不对称有机合成 IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 096398 号

责任编辑:周巧龙 宛楠 / 责任校对:鲁素

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王浩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2006年1月第一版 开本: B5(720×1000)

2006年1月第一次印刷 印张: 27 3/4

印数: 1—3 000 字数: 523 000

定价: 56.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

# 《现代化学基础丛书》编委会

主 编 朱清时

副主编 (以姓氏拼音为序)

江元生 林国强 佟振合 汪尔康

编 委 (以姓氏拼音为序)

包信和 陈凯先 冯守华 郭庆祥

韩布兴 黄乃正 黎乐民 吴新涛

习 复 杨芄原 赵新生 郑兰荪

卓仁禧

## 《现代化学基础丛书》序

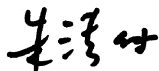
如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的 1687 年作为近代科学的誕生日,仅 300 多年中,知识以正反馈效应快速增长:知识产生更多的知识,力量导致更大的力量。特别是 20 世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲,发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域,化学与人类的日常生活关系最为密切,对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成 DDT 开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料,把农业生产推到了前所未有的高度,以致人们把 20 世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活,使材料科学成为了 20 世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到,化学虽然创造了大量人类需要的新物质,但是在许多场合中却未有效地利用资源,而且产生了大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在 21 世纪开始之时,化学正在两个方向上迅速发展。一是在 20 世纪迅速发展的惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展;二是全方位的“绿色化”,即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变,既满足人们的需求,又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状,科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主,介绍这些学科领域目前发展的重点和热点,并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物,希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。



2005 年 2 月

# 前 言

当得知科学出版社拟组织出版《现代化学基础丛书》，并由我们来写《不对称合成》分册时，心情是矛盾的。虽然作者有一定教学和研究工作的积累，但想到近几年，在不对称合成领域国内已有四部专著问世，且作者都是本领域的权威专家，要想尽可能不重复前作的内容，又能写出一点新意，谈何容易？因此不免有些犹豫。

好在本领域的飞速发展不断提供了许多新知识和新成果。例如，本书做了详细介绍的几个专题：不对称 Michael 加成、Baylis-Hillman 反应、Reformatsky 反应、Pinacol 偶联反应等涉及新的 C—C 键生成的专题，前作还很少提及，即使是传统上作为重点介绍、成果颇丰、内容已比较完整的那些不对称反应专题，如二烷基锌对醛酮的加成、Aldol 反应、不对称氢化和氧化、Diels-Alder 反应等，近年来也不断有重要的成果涌现，还是有许多新东西可以且有必要介绍给读者的。

随着不对称合成研究的深入发展，许多反应的立体控制水平已达到或接近实际应用的要求，将这些学术研究成果用于大批量制备或工业生产，已成为本领域的重要发展方向。本书专设“不对称合成在药物合成上的应用”和“手性催化剂实用化研究进展”两章，比较系统地介绍了这方面的研究成果和发展趋势。后者介绍了四种代表性手性药物（或其关键中间体）的各种不同的不对称合成方法，希望能让读者拓宽思路，提供比较和选择的空间。

本书前四章介绍了立体化学在相关学科的应用、获得光活性化合物的途径、测定手性化合物对映体纯度和绝对构型的各种现代方法等基础知识，这些内容在国内外其他同类著作中虽然有零星介绍，但还未见像本书这样系统、全面的介绍。这些内容对初涉此领域的研究生，甚或专门从事本领域的研究工作者，其重要性都不亚于各不对称合成专题的知识介绍。

面对浩如烟海的文献和综述，内容的取舍一直是个难题。本书优先介绍那些对映选择性较好的研究成果，同时也兼顾新颖和有代表性的工作，对每一专题，除重点介绍“催化”的不对称反应结果外，也简要介绍了那些立体选择性很好的“底物诱导”的不对称反应，因为事实上，许多这类反应，目前仍是实际用于大批量制备的有效方法。对 2001 年以前报道的研究成果，仅选代表性重要成果做介绍，而对近三年来的新进展，则做了较详细的介绍。

在本书完稿之时，作者之一尤田耙希望借此表达对引领他进入不对称合成领域的启蒙导师 Harry S. Mosher 教授的特别感谢！在 Mosher 教授指导下工作的两年多时间以及此后十几年的交往中，Mosher 教授以其渊博的学识和高尚的人格

深深影响了作者的学术人生。同时,他还将自己给 Stanford 大学研究生讲授相关课程的讲稿、新书和大量宝贵的第一手资料无私赠送给作者,这便成为本书前四章的重要内容。

我们还要特别感谢国家自然科学基金委员会多年来的连续资助,使我们有可能从事本领域的研究和深入了解相关的知识。

中国科技大学研究生林双政负责本书的全部绘图、录入和文字编排,江辰、李明宗、李刚、冯岩、李达谅、温集武、谭启涛等协助搜集部分文献,也为本书的问世做出了贡献,在此表示由衷的感谢。

由于作者的水平所限,书中难免存在错误与不妥之处,恳请广大读者批评指正。

作者

2005年7月

# 目 录

从书序

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 立体化学基础知识简介	1
1.1.1 立体异构现象和异构体的分类	1
1.1.2 轴手性化合物的绝对构型的判定	2
1.1.3 前手性化合物	4
1.2 研究立体化学的重要性	6
1.2.1 药物或天然生物活性化合物的立体异构体与活性	6
1.2.2 其他精细化学品光学异构体的生物活性差别	11
1.2.3 生命科学中的立体化学	13
1.2.4 材料科学与立体化学	13
参考文献	16
第 2 章 获得光活性化合物的途径	18
2.1 直接从天然来源获得	18
2.2 由天然手性化合物经化学改造合成	19
2.3 外消旋混合物直接结晶拆分	21
2.3.1 简介	21
2.3.2 直接结晶拆分法	23
2.4 外消旋体的化学拆分	23
2.5 外消旋体的包络拆分	26
2.6 外消旋体的生物拆分	27
2.7 外消旋体的色谱分离	29
2.7.1 简介	29
2.7.2 基础知识和一般考虑	29
2.7.3 间接拆分法	30
2.7.4 直接拆分法	33
参考文献	42
第 3 章 手性化合物的对映体纯度测定	44
3.1 比旋光度测定法	44

3.2	色谱分析法	45
3.3	核磁共振分析法	51
3.3.1	应用手性衍生试剂的 NMR 分析	51
3.3.2	使用手性溶剂的 NMR 分析	54
3.3.3	使用手性位移试剂的 NMR 分析	55
3.3.4	几种 NMR 分析方法的比较	59
	参考文献	60
<b>第 4 章</b>	<b>手性化合物绝对构型的测定</b>	<b>62</b>
4.1	X 射线衍射法	62
4.1.1	仪器和原理	62
4.1.2	应用与限制	63
4.2	圆二色性谱在构型测定中的应用	64
4.2.1	圆二色性谱	64
4.2.2	CD 激发态手征性方法	65
4.3	用化学相关法确定绝对构型	75
4.3.1	用不涉及手性中心的化学反应测定绝对构型	75
4.3.2	用涉及手性中心的化学反应确定手性化合物的绝对构型	77
4.3.3	用化学相关法确定含平面手征性和轴手性化合物的绝对构型	79
4.4	用动力学拆分的 Horeau 方法测定绝对构型	81
4.5	利用非对映异构体性质变化规律推断绝对构型	82
	参考文献	84
<b>第 5 章</b>	<b>有机金属试剂对羰基化合物的不对称加成</b>	<b>85</b>
5.1	二烷基锌对醛、酮的不对称加成	85
5.1.1	简介	85
5.1.2	手性氨基醇配体催化的二烷基锌对醛的加成	86
5.1.3	手性吡啶醇或亚胺醇配体催化的二烷基锌对醛的加成	96
5.1.4	手性氨基硫醇或氨基硒配体催化的二烷基锌对醛的加成	100
5.1.5	二氮手性配体催化的二烷基锌对醛的加成	103
5.1.6	二醇或二酚手性配体催化的二烷基锌对醛的加成	105
5.2	芳基、烯基或炔基锌对醛酮的不对称加成	107
5.2.1	芳基锌对醛的加成	108
5.2.2	烯基锌对醛的加成	109
5.2.3	炔基锌对醛的加成	112
	参考文献	116



<b>第 6 章 羰基化合物的不对称亲核加成</b> .....	120
6.1 不对称醛醇缩合反应 .....	120
6.1.1 底物诱导的不对称醛醇缩合反应 .....	121
6.1.2 手性辅剂诱导的不对称醛醇缩合反应 .....	123
6.1.3 手性 Lewis 酸催化的不对称醛醇缩合反应 .....	125
6.2 不对称 Baylis-Hillman 反应 .....	136
6.2.1 Baylis-Hillman 反应及其机理简介 .....	136
6.2.2 手性活化烯诱导的不对称 Baylis-Hillman 反应.....	137
6.2.3 手性亲电试剂诱导的不对称 Baylis-Hillman 反应 .....	138
6.2.4 手性催化剂催化的不对称 Baylis-Hillman 反应.....	140
6.3 不对称 Reformatsky 反应 .....	144
6.3.1 手性底物诱导的 Reformatsky 反应 .....	144
6.3.2 催化的不对称 Reformatsky 反应.....	149
6.4 不对称氰醇化反应 .....	154
6.4.1 手性二醇、二酚配体形成的 Lewis 酸催化剂.....	154
6.4.2 手性席夫碱催化剂 .....	154
6.4.3 双功能团手性催化剂和其他手性催化剂 .....	159
参考文献.....	165
<b>第 7 章 不对称 Michael 加成</b> .....	169
7.1 概述 .....	169
7.2 有机硼作为亲核试剂的 Michael 加成 .....	169
7.3 其他金属有机试剂作为亲核试剂的 Michael 加成 .....	175
7.4 软碳负离子或其烯醇化变体作为亲核试剂的 Michael 加成 .....	182
7.4.1 手性硼化物为催化剂 .....	182
7.4.2 手性铝为催化剂 .....	186
7.4.3 手性铜为催化剂 .....	187
7.5 其他形式的 Michael 加成 .....	191
7.6 Michael-Aldol 串联不对称反应 .....	195
参考文献.....	196
<b>第 8 章 不对称偶联反应</b> .....	199
8.1 不对称频哪醇偶联 .....	199
8.1.1 醛、酮的频哪醇偶联 .....	199
8.1.2 亚胺的频哪醇偶联.....	202
8.2 镍、钯催化的不对称交叉偶联.....	204
参考文献.....	213

<b>第 9 章 不对称环丙烷化</b> .....	216
9.1 过渡金属催化的重氮酯与烯烃的环丙烷化 .....	216
9.1.1 铜催化的不对称环丙烷化 .....	217
9.1.2 铑催化的不对称环丙烷化 .....	225
9.1.3 钌催化的不对称环丙烷化 .....	229
9.1.4 钴和其他金属催化的不对称环丙烷化 .....	230
9.2 不对称 Simmons-Smith 反应 .....	231
参考文献.....	234
<b>第 10 章 不对称氢化反应</b> .....	237
10.1 烯烃的不对称催化加氢 .....	237
10.1.1 催化加氢的手性配体 .....	237
10.1.2 烯烃的不对称催化加氢 .....	240
10.2 羰基化合物的不对称加氢反应.....	250
10.2.1 氨基酮的不对称氢化 .....	251
10.2.2 $\beta$ 羰基(或酯基)酮的不对称氢化 .....	255
10.2.3 $\alpha, \beta$ 不饱和酮的不对称氢化 .....	256
10.2.4 芳香酮的不对称氢化 .....	257
10.2.5 脂肪酮的不对称氢化 .....	260
10.2.6 通过氢转移反应实现的酮的不对称氢化 .....	262
10.3 亚胺的不对称加氢反应.....	263
参考文献.....	264
<b>第 11 章 烯烃的不对称氧化</b> .....	268
11.1 烯烃的不对称环氧化.....	268
11.1.1 烯丙醇的 Sharpless 环氧化 .....	268
11.1.2 非官能化烯烃的不对称环氧化 .....	274
11.1.3 手性酮催化的非官能化烯烃的不对称环氧化 .....	276
11.1.4 稀土金属-BINOL- $\text{Ph}_3\text{PO}$ 配合物对缺电子烯烃的不对称环氧化 .....	279
11.1.5 不对称环氧化反应的“绿色”化 .....	282
11.2 烯烃的不对称双羟基化反应(AD 反应) .....	283
11.2.1 金鸡纳碱类手性配体在 AD 反应中的应用.....	284
11.2.2 AD 反应的催化机理和反应条件的优化 .....	288
11.2.3 其他手性配体和反应 .....	289
11.2.4 AD 反应的合成应用.....	290
11.3 不对称氨基羟基化反应(AA 反应) .....	292
11.3.1 以氯胺-T 为氮源氧化剂的 AA 反应 .....	292

11.3.2 以氯胺-M 为氮源的 AA 反应 .....	294
11.3.3 以 N-卤代氨基甲酸酯盐为氮源的 AA 反应 .....	295
参考文献 .....	298
<b>第 12 章 不对称 Diels-Alder 反应 .....</b>	<b>302</b>
12.1 底物诱导的不对称 Diels-Alder 反应 .....	302
12.2 手性 Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应 .....	305
12.2.1 手性二酚或二醇配合物作为 Lewis 酸催化剂 .....	305
12.2.2 手性双噁唑啉为配体的 Lewis 酸催化剂 .....	310
12.2.3 其他手性配体的 Lewis 酸催化剂 .....	313
12.3 不对称杂 Diels-Alder 反应 .....	319
12.3.1 手性二酚、二醇配合物催化的杂 Diels-Alder 反应 .....	319
12.3.2 手性双噁唑啉配合物催化的杂 Diels-Alder 反应 .....	323
12.3.3 手性席夫碱配合物催化的杂 Diels-Alder 反应 .....	325
12.3.4 手性双膦及其他配体的配合物催化的杂 Diels-Alder 反应 .....	326
12.4 不对称 1,3-偶极环加成 .....	329
参考文献 .....	331
<b>第 13 章 酶催化的不对称合成 .....</b>	<b>334</b>
13.1 概述 .....	334
13.2 水解和酯化酶在不对称合成与拆分中的应用 .....	335
13.3 酶催化的不对称还原-氧化反应 .....	339
13.3.1 不对称还原反应 .....	339
13.3.2 不对称氧化反应 .....	342
13.4 酶促裂合加成反应 .....	346
13.4.1 加成反应 .....	346
13.4.2 裂合(缩合)反应 .....	347
13.4.3 脱羧缩合反应 .....	348
13.5 酶与过渡金属联合催化的动态动力学拆分 .....	349
13.6 酶催化不对称合成的发展方向 .....	352
参考文献 .....	353
<b>第 14 章 不对称合成在药物合成上的应用 .....</b>	<b>356</b>
14.1 (S)-芳基丙酸的不对称合成 .....	356
14.1.1 底物诱导的不对称合成 .....	356
14.1.2 催化的不对称合成 .....	358
14.1.3 酶催化的不对称合成 .....	364
14.2 HMG-CoA 还原酶抑制剂关键手性结构单元的不对称合成 .....	366

14.2.1	以 D-葡萄糖为起始原料的合成路线	367
14.2.2	以 L-苹果酸为原料的合成路线	369
14.2.3	含手性结构的 $\beta, \delta$ -二酮酸酯的连续还原法	371
14.2.4	用全不对称合成方法由非手性原料合成	373
14.3	紫杉醇手性侧链的不对称合成	378
14.3.1	由 $\beta$ -苯基环氧丙酸酯合成	379
14.3.2	由 $\alpha$ -羟基乙酸酯(或乙酰胺)与苯甲醛(或苯甲亚胺)的不对称缩合合成	381
14.3.3	由 $\beta$ -内酰胺合成	384
14.3.4	其他合成方法	386
14.4	喜树碱衍生物手性结构的构筑	386
	参考文献	390
<b>第 15 章</b>	<b>手性催化剂实用化研究进展</b>	<b>394</b>
15.1	聚合物担载的手性催化剂	394
15.1.1	手性配体锚定在高聚物上的催化剂	394
15.1.2	主链是手性的聚合物催化剂	403
15.1.3	树状手性高分子配体	408
15.2	无机固体担载的手性催化剂	417
15.2.1	共价连接固载化	417
15.2.2	离子交换或吸附	420
15.2.3	其他类型的无机固体手性催化剂	420
15.2.4	直接利用天然光活性晶体作为非均相手性催化剂	421
15.3	液多相催化体系	422
15.3.1	可溶性聚合物催化剂	422
15.3.2	水溶性催化剂	423
15.3.3	多氟手性催化剂	425
15.3.4	非水溶态盐离子液中的不对称催化反应	425
	参考文献	426
	索引	429

# 第 1 章 绪 论

## 1.1 立体化学基础知识简介

### 1.1.1 立体异构现象和异构体的分类

自从 van't Hoff 提出碳原子的四面体结构,人们便开始从三维空间考察有机分子的结构与性能的关系。如果与碳原子相连的四个原子或基团各不相同,它们在空间的排列方式有两种,互为实物与镜像的关系,但又不能重合,如下图中 I 和 II 那样。



这便是立体化学最早的基点,即后来我们称之为对映体的异构现象。广义的异构体指的是具有相同的组成和分子式不同化合物。为了清楚地了解有机分子的异构现象和异构体的分类,可用图 1-1 表示。

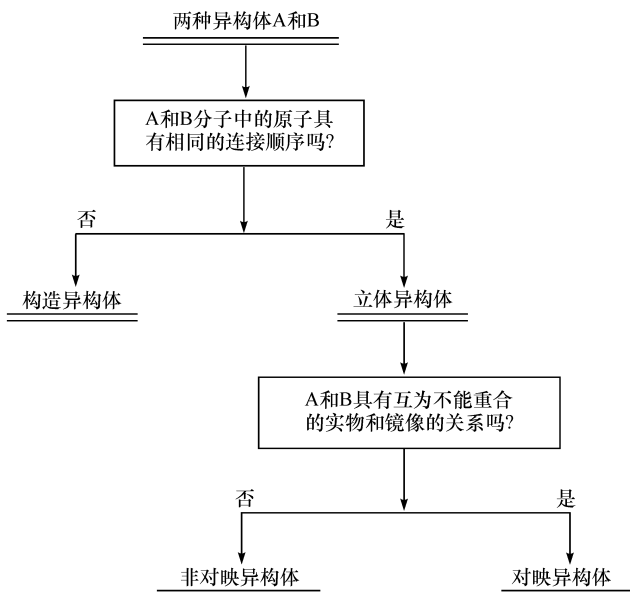


图 1-1 立体异构体的分类——溯源分析

从图 1-1 可以看出:两种异构体 A 和 B,如果分子中所有原子的连接顺序都相同,它们的差别一定是由于分子中原子(或基团)在空间排列方式不同引起的,这样的异构体称为立体异构体(stereoisomer),是立体化学研究的对象。立体异构体又分为对映异构体(enantiomer)和非对映异构体(diastereomer)。对映异构体之间互为实物和它们的镜像的关系,但由于分子中具有不对称因素,不能互相重合,就像人的左手和右手的关系,因此,这类互为实物和镜像关系而又不能重合的分子又称为手性分子。手性化合物由于分子中具有不对称因素而具有一种特殊的物理性质——旋光性,即能将入射偏振光的偏振平面旋转一定的角度。有旋光性的化合物又称为光活性化合物。

非对映异构体中有一部分是由于分子中含有不能自由旋转的双键而使连接在双键两端原子上的基团(或原子)所处的空间位置不同引起的异构现象,这类异构现象习惯上称为顺反异构(也叫几何异构)。这类异构体由于分子中含有对称面(由双键确定的分子平面),不是手性分子,也没有光活性。另一些非对映异构体则是由于分子中含有两个(或两个以上)不对称中心引起的异构现象,这类异构体虽然不是实物和镜像的关系,但分子中含有不对称因素,其中大部分也是光活性的。已知许多光活性化合物具有生物活性,以往的书刊上曾看到把光活性化合物称为生物活性的化合物,其实这两个概念是不能等同的,因为并非所有具有生物活性的化合物都是光学活性的,反之亦然。

### 1.1.2 轴手性化合物的绝对构型的判定

手性化合物并不限于含手性碳原子的化合物。含其他手性原子的化合物,如手性硅、硫、磷、氮的化合物已不鲜见。还有一些手性化合物,分子中并不含有手性中心,但这些分子与它们的镜像分子不能重合,因此也是手性化合物,常见的有含手性轴(axial chirality)或手性面的化合物。

含手性中心的化合物,其绝对构型的命名可根据基团优先顺序的 Cahn-Prelog 规则判定。但对含手性轴、手性面等特殊类型的手性化合物,特别是比较常见的含手性轴的化合物绝对构型的命名规则,本科教材中未做介绍,这里做一简要介绍。

图 1-2 中的化合物 **1**~**4** 是四种有代表性含手性轴的化合物,它们的共同特点是:由于双键或刚性环的限制不能自由旋转,而使围绕手性轴排列的两对取代基(或原子)分处在两个互相垂直(或互成一定角度)的平面上。这样,当每对中的两个取代基互不相同时,它们在空间就有两种不同的排列,互相成为实物与镜像的关系而又不能重合,因此是一类不含手性中心的手性化合物。它们的绝对构型判定可按如下规则操作:①从手性轴的一端向另一端看,视线先碰到的一对取代基规定优先于后看到的一对取代基。即先碰到的一对取代基按大小顺序分为先(优)和后(次);后一对取代基按大小顺序分为后(优)和后(次)。②将后看到的一对取代基

中按顺序规则排在后面的基团置于背面。③其余三个取代基按先(优)→先(次)→后(优)的顺序观察,如果三者按顺时针方向排列,则该化合物是 *R*-构型;按逆时针方向排列的为 *S*-构型<sup>[1]</sup>。如图 1-2 中的化合物 **3** 所示:从左向右看,视线先碰到的是  $\text{NO}_2$  和  $\text{COOH}$ ,后看到的是  $\text{I}$  和  $\text{CH}_3$ ,按基团的优先顺序, $\text{NO}_2$  优先于  $\text{COOH}$ ,而  $\text{I}$  优先于  $\text{CH}_3$ ,即四个基团的优先顺序为  $\text{NO}_2 \rightarrow \text{COOH} \rightarrow \text{I} \rightarrow \text{CH}_3$ ,因此应将后看到的  $\text{CH}_3$  置于背面,其余三个取代基的优先顺序为  $\text{NO}_2 \rightarrow \text{COOH} \rightarrow \text{I}$ ,为逆时针方向,所以化合物 **3** 应为 *S*-构型,而化合物 **4** 应为 *R*-构型。应指出的是,无论从轴的哪头看,得出的结论完全一致(读者可以自己试试看)。

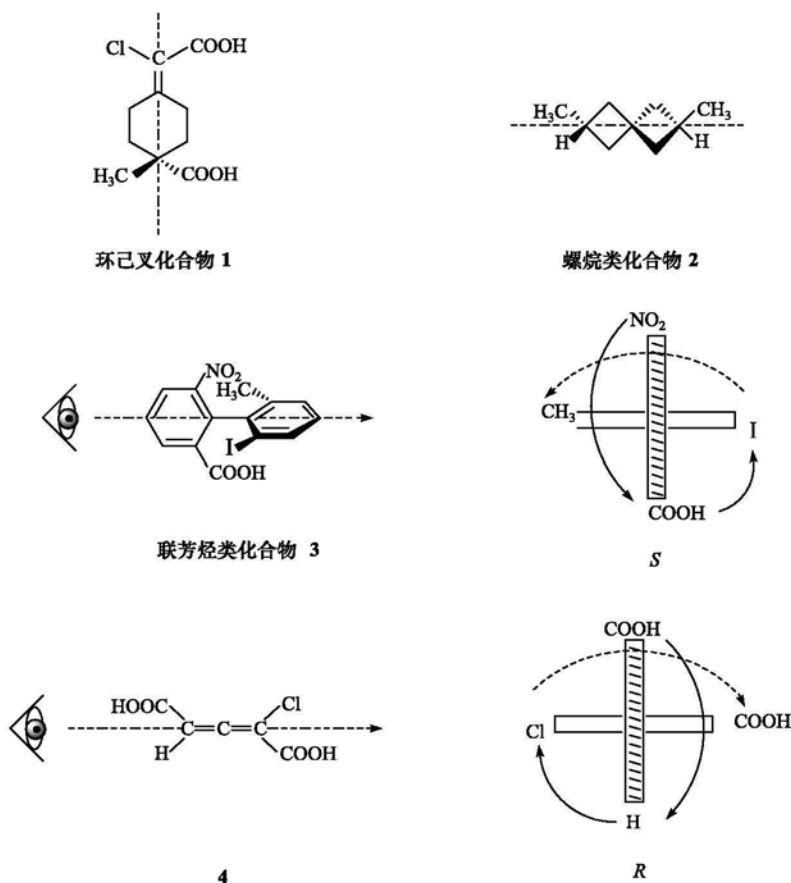
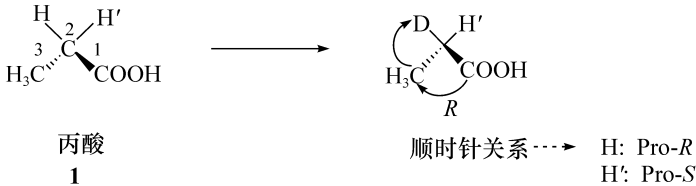


图 1-2 几种轴手性化合物及其绝对构型

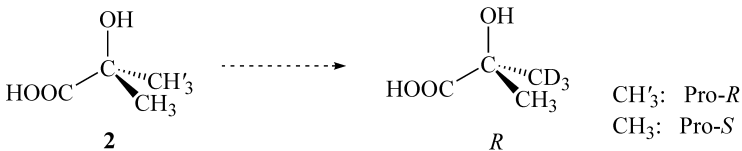
### 1.1.3 前手性化合物

#### 1. 前手性基团

当一个 C 原子同时连有两个相同的基团时,这个 C 原子是“非手性的”(achiral)。例如,丙酸分子中的  $\alpha$  碳,同时连有两个 H 原子,因此  $\alpha$  碳是非手性的。

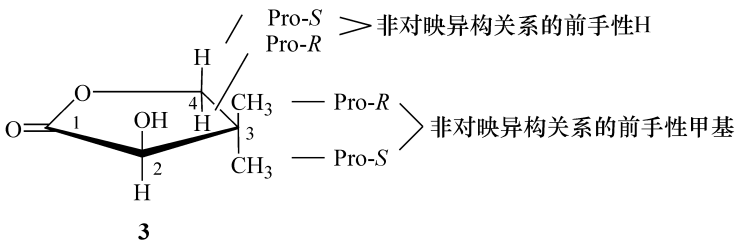


但当 C-2 上的一个 H 被其他原子(如 D)取代时,C-2 便成了手性碳,我们将这种通过取代可以转变成手性碳的中心称为前手性(prochiral,也称潜手性)中心,与之相连的两个 H 称为前手性 H。这两个 H 构造上完全相同,但处于对映的环境中,因此称为对映关系的前手性 H。为了叙述的方便,将其中一个 H 标记为 H',以示区别。这两个前手性 H 的构型命名可按这样的规则判定:将被考察的 H 用它的同位素 D 代替,此时,手性中心的绝对构型便是被考察的 H 原子的前手性构型。例如,将 H 用 D 代替,丙酸中 C-2 的构型为 R,则我们称 H 为 Pro-R;同样, H' 为 Pro-S。



2-甲基-乳酸的情况与之相似,C-2 上连接的两个甲基也是对映关系的前手性基团,将 CH<sub>3</sub>' 用 CD<sub>3</sub> 代替,C-2 为 R-构型,故 CH<sub>3</sub>' 应为 Pro-R,而 CH<sub>3</sub> 为 Pro-S。

化合物 **3** 的 C-3 上两个甲基和 C-4 上的两个氢也是前手性基团和前手性 H,但它们与 **1** 和 **2** 的情况有些不同,因为分子中原来已有一个手性中心(C-2),因此两个甲基(或两个 H)是非对映异构关系的前手性基团(或 H),即





对映关系的前手性基团(或 H)的物理性质(包括 NMR 化学位移)完全相同,它们与非手性试剂作用时的化学性质也完全相同,只有与手性试剂反应时才表现出速率上的差别;而非对映异构关系的前手性基团(或 H),物理性质(如 NMR 化学位移等)可以有差别,无论与手性试剂还是非手性试剂作用,都可能表现出差别。

## 2. 前手性面

含  $\diagdown \text{C}=\text{O}$ 、 $\diagdown \text{C}=\text{N}-$  或  $\diagdown \text{C}=\text{C} \diagup$  结构的化合物,双键处的碳原子是平面型的,因此是非手性的。但当双键发生加成反应,碳原子变成  $\text{sp}^3$  杂化的四面体结构,则碳原子可能成为新的手性中心,因此双键处的分子平面称为前手性面,以乙醛分子为例(图 1-3)。

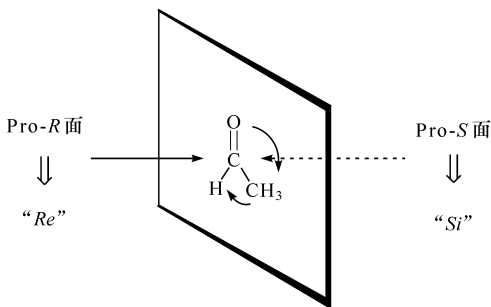
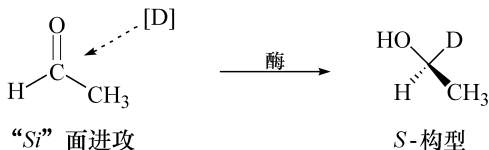


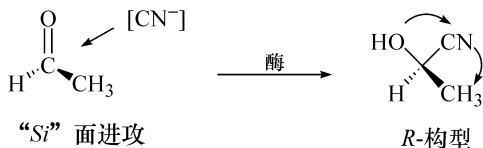
图 1-3 乙醛分子的前手性面

如图 1-3 所示,从分子平面的前方观察乙醛分子,碳原子上连接的三个基团按顺序规则排列(即  $\text{O} \rightarrow \text{CH}_3 \rightarrow \text{H}$ )是顺时针方向,故朝前的面称为 Pro-R(前-R)面,也称“Re”面;从后面观察乙醛分子,则碳原子上的三个基团按顺序规则排列为逆时针方向,称为 Pro-S 面(或简称“Si”面)。

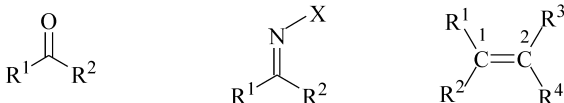
在酶的催化下,用  $\text{NaBD}_4$  还原乙醛, $\text{D}^-$  从 Si 面进攻羰基,生成了 S-构型的 1-D-乙醇,即



这并不是说,任何基团从 Si 面进攻羰基,加成产物都是 S-构型,加成产物的构型既与亲核基团从哪一面进攻有关,也与亲核基团在基团的优先顺序上的相对位置有关。例如,乙醛在酶催化下的氰醇化反应,亲核基团虽然也是从 Si 面进攻,但生成的产物却为 R-构型,即



醛、酮和亚胺的前手性面判定通常只要考虑 C 原子处的前手性,因为双键发生加成后,只有 C 原子转变成手性中心。烯烃的前手性面,需要分别考察双键两端的 C 原子,因为 C=C 双键加成后,C-1 和 C-2 都可能成为手性碳,而且从同一面看,C-1 处和 C-2 处的前手性性质也可能不同,因此必须指明是 C-1 处或 C-2 处的前手性面。



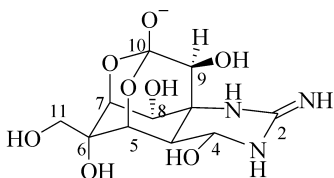
## 1.2 研究立体化学的重要性

在三维空间上了解分子的结构与性能,已成为化学、材料和生命科学深入研究的课题,尤其与生命过程有关的化学问题,如药物在体内的吸收、转运、分布、代谢、排泄以及与受体、酶和离子通道等靶点的结合都表现出立体选择性;各类天然化合物的立体结构与它们表现出的生物活性关系,各种有重要用途的材料分子的立体构型与性能之间的关系等。可以说,当今在上述各领域的任何重要发现和突破,离开了立体化学的理解、阐述和指导都是难以想像的。

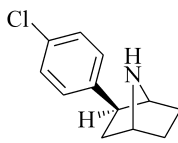
### 1.2.1 药物或天然生物活性化合物的立体异构体与活性

#### 1. 天然化合物或天然药物

天然有机化学的研究成果表明,许多有重要应用价值的天然有机化合物是生物活性的。如河豚毒素(tetradotoxin, **4**)是一种从河豚肝脏中分离出的极毒物质,在神经生理研究中有重要意义,其毒性与 C-9 的立体构型有关;C-9 为 *S*-构型(天然得到的化合物)是极毒的,而为 *R*-构型时毒性很小<sup>[2, 3]</sup>。



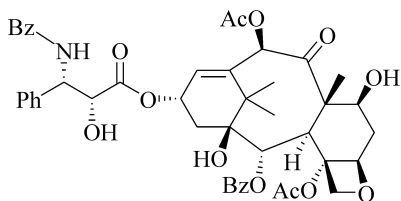
河豚毒素 **4**



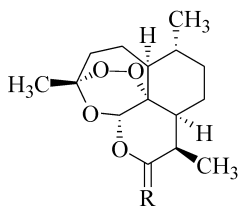
epibatidine **5**

epibatidine **5** 是一种从厄瓜多尔三色蛙皮肤毒液中分离出的活性成分,其镇痛作用为吗啡的 200~500 倍,但只有图示的立体构型才有生物活性<sup>[4, 5]</sup>。

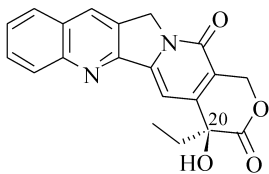
紫杉醇 **6** 是从紫杉树皮中分离出的抗癌活性化合物,对卵巢癌、乳腺癌有特效,对肺癌也有显著疗效,是三大天然来源的抗癌药物之一<sup>[6~8]</sup>。分子中共有 11 个手性碳,任何一个手性碳的构型改变,都使化合物的活性降低,甚至完全失去抗癌活性。青蒿素 **7a** 及衍生物蒿甲醚 **7b** 是我国独立开发的有自主知识产权的重要药物,分子中也含有多个手性碳,每个手性碳的构型对保持化合物的高度抗疟活性都是至关重要的<sup>[9, 10]</sup>。



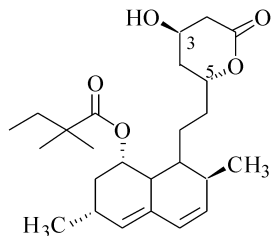
紫杉醇(taxol,6)

**7a** 青蒿素 R=O**7b** 蒿甲醚 R=C(H)OCH<sub>3</sub>

喜树碱 **8** 是从我国珙桐科植物喜树中提取的具有很强抗癌活性的化合物<sup>[11]</sup>。其抗癌活性与 C-20 位的构型有关,C-20 为 *S*-构型(天然)才有活性,C-20 为 *R*-构型的完全没有活性。20 世纪 80 年代发现其独特的作用机理后,已从它的衍生物中筛选出数十种活性高、毒性小的候选新药<sup>[12, 13]</sup>,被认为是另一类很有潜力的抗癌药。辛伐他汀 **9** 是从真菌中分离出的体内胆固醇合成的限速剂,已开发成降胆固醇、降血脂、预防和治疗冠心病和动脉粥样硬化的重要药物,其分子中的(3*R*, 5*S*)-3-羟基戊内酯(或其开环形式)是药物活性的关键结构,C-3 和 C-5 的构型变化将导致完全失活<sup>[14]</sup>。



喜树碱(camptotecin,8)



辛伐他汀(simvastatin,9)

## 2. 合成药物

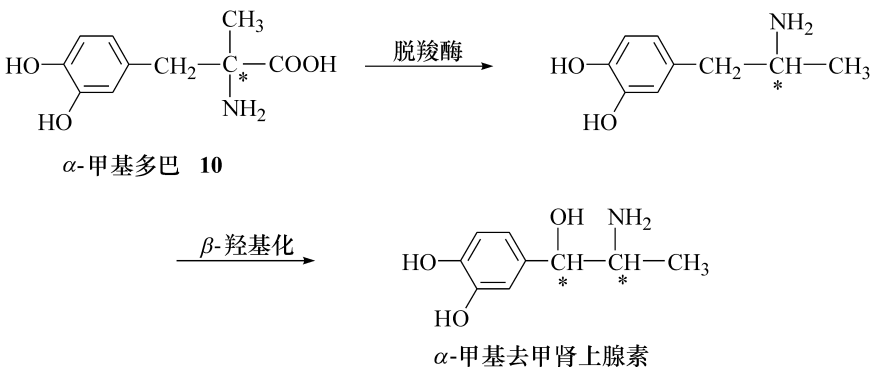
在合成药物中,许多研究结果已表明,含有手性的药物,其药效与分子的立体

构型有密切关系。往往一种立体异构体有显著药效,而它的对映体药效很小,甚至完全没有药效或具有相反的药效。在药理研究上,将活性最高的立体异构体叫做 eutomer,而活性最低的异构体称为 distomer(希腊语,eu = good, dis = bad)。在许多情况下, distomer 不但本身没有药效,还会部分抵消 eutomer 的药效,有时还会产生有毒的代谢产物或引起严重的副作用。

下面给出部分研究结果,足以说明立体化学在药物研究中的重要性。

1) 手性药物分子两种对映异构体的药理作用相同,但药效差别很大

$\alpha$ -methyl dopa(甲基多巴, **10**)是一种降血压药,服用后在体内脱羧,  $\beta$ -羟基化,得到活性化合物  $\alpha$ -methyl norepinephrine。只有(-)的异构体的降解产物有药效,而(+ )的异构体完全没有药效。其他 12 种用于治疗高血压和心绞痛的  $\beta$ -类肾上腺功能阻断剂也只有(-)的异构体有药效。



萘普生(naproxen, **11**)和布洛芬(ibuprofen, **12**)都是  $\alpha$ -芳基丙酸类非甾体消炎镇痛药,虽然它们的对映体都有药效,但 *S*-异构体的药效都比 *R*-异构体强得多,体内试验表明(*S*)-**11**比(*R*)-**11**强 35 倍,而(*S*)-**12**比(*R*)-**12**强 28 倍<sup>[15, 16]</sup>。

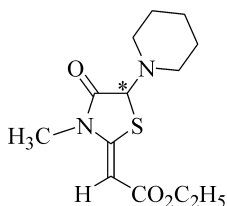


2) 两种对映体药性相反

distomer 部分抵消 eutomer 的药效。

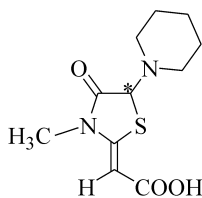
依托唑啉(etozoline, **13**)是一种利尿剂,它在体内代谢生成奥唑啉酮(ozolin-one)而起作用,但只有(-)-etozoline 的代谢产物有利尿作用,而(+ )的异构体不但没有利尿作用,还会抑制(-)-异构体的利尿作用。如果将(+)-etozoline 与治疗水肿病的强利尿剂呋塞米(furosemide, 又称利尿灵)同时服用,也能抑制 furose-

mid 的利尿作用<sup>[17]</sup>。



依托唑啉 13

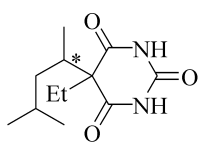
代谢



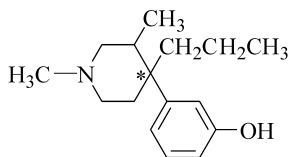
奥唑啉酮

巴比妥酸盐通常用作催眠镇痛药,一般(*S*)-(−)-异构体具有抑制神经活动的作用,而(*R*)-(+) -异构体却具有兴奋作用,极端的例子如 5-乙基-5-(1,3-二甲基丁基)巴比妥酸盐 **14**,其(*S*)-(−)-异构体是神经活动的抑制剂,而(*R*)-(+) -异构体却是强兴奋剂(引起惊厥和痉挛)<sup>[18]</sup>。

哌西那朵(picenadol, **15**)是两种对映体具有相反药性的另一个例子,其(+)-异构体具有类似吗啡的强兴奋作用,而(−)-异构体却有抗兴奋作用,而其外消旋体仍具有一定的兴奋作用,故可直接用作兴奋剂<sup>[19]</sup>。



5-乙基-5-(1,3-二甲基丁基)  
巴比妥酸盐 14

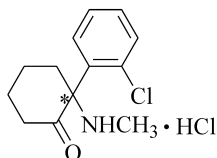


哌西那朵 15

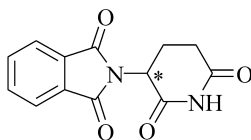
### 3) distomer(或其代谢产物)有毒或引起严重副作用

氯胺酮(ketamine)盐酸盐 **16** 是一种胃肠外科麻醉药,它比大多数麻醉药优越的地方,是不会引起呼吸压抑。但使用外消旋 **16** 作胃肠手术麻醉剂时,会产生很大的副作用,术后病人情绪不安、易激动、好争吵、易失去自我控制,故严重限制了它的临床使用。

深入进行对映异构体的药理试验后发现,这些副作用主要是由(−)-异构体产生的,且(−)-异构体的麻醉药效仅为(+)-异构体的 1/3。故用(+)-异构体代替外消旋体,将是一种理想的胃肠手术麻醉药<sup>[20]</sup>。



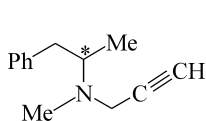
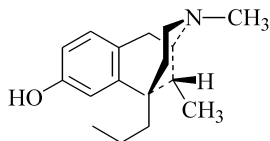
氯胺酮盐酸盐 16



反应停 17

反应停(thalidomide, **17**), 是一种缓解妇女怀孕初期反应的镇静剂, 它的副作用曾经使欧洲 2 万多孕妇产生灾难性后果——胎儿发生畸变。后来才知道使胎儿致畸的罪魁祸首是其中的 (*S*)-异构体, 而 (*R*)-异构体既无胎毒作用, 也不致畸<sup>[21~23]</sup>。假如人们能及早将两种对映体分别进行相关的药理试验, 就不至于产生那种灾难性的后果了。

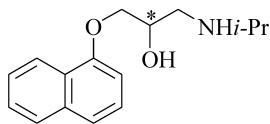
司来吉兰(deprenyl, 又称丙炔苯丙胺, **18**) 是一种单胺氧化酶抑制剂, 用于治疗抑郁症, 其中 (+)-异构体不但药效很小, 而且其代谢产物会引起一些不良症状, 故选 (-)-deprenyl 作临床使用<sup>[24]</sup>。

司来吉兰 **18**(-)-苯并吗啡烷 **19**

苯并吗啡烷的两个对映体都有镇痛作用, 但 (-)-异构体服用后会成瘾, 而 (+)-异构体则不会。类似的例子还很多, 这里不再赘述。

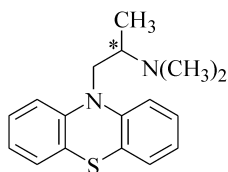
#### 4) 两种对映体具有不同的药理作用

最典型的例子是普奈洛尔(propranolol, **20**), 其 (*S*)-异构体是一种治疗心脏病的药, 称为心得安; (*R*)-异构体却是男性避孕药<sup>[25]</sup>。

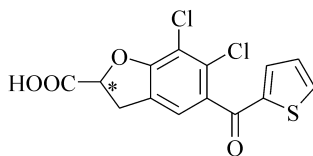
普奈洛尔 **20**

不过也有这样的例子, 即使用外消旋体反而比单独使用其中一种活性异构体药效更大, 毒性或副作用反而变小的情况。例如, isothiphendyl **21** 是一种抗组织胺药, 口服试验, 外消旋体的药效是 *d*-异构体的 1.4 倍, 是 *l*-异构体的 2.5 倍<sup>[26]</sup>。这种现象, 常可从药理动力学上找到解释: 可能是 distomer 的存在改善了 eutomer 的吸收性、生物利用性; 或 distomer 的存在抑制了 eutomer 的生物降解速度, 延长了作用时间等。

Indacrynic acid **22** 是一种利尿剂, 大多数利尿剂在产生利尿作用的同时, 常引起血中尿酸水平提高, 这可能是水分被排出而尿酸保留在血中所致。这种高血酸症有引起心血管循环系统疾病和肾病的危险。indacrynic acid 则不同, 其 (+)-异构体有利尿作用, 而 (-)-异构体有促尿酸排泄作用, 使用外消旋体正好可克服大多数利尿剂的副作用<sup>[27]</sup>。

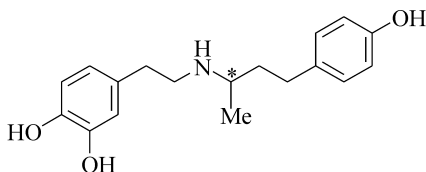


isothiophendyl 21



indacrylic acid 22

杜丁胺(dobutamine, 又称巴酚丁胺, **23**)是一种兴奋剂,其(-)-异构体具有弱的  $\beta$ -兴奋作用和强的  $\alpha$ -兴奋作用;(+)-异构体则具有强的  $\beta$ -兴奋作用和弱的  $\alpha$ -拮抗作用。外消旋体具有强的  $\beta$ -兴奋作用和弱的  $\alpha$ -兴奋作用,故使用它的外消旋体能增强心脏的收缩力,却不会引起心率的增加<sup>[28]</sup>,避免了大多数肾上腺功能药的副作用,这也可看作 distomer 抑制了 eutomer 的副作用的例子。



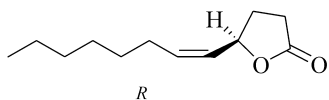
杜丁胺 23

从上述实例可以看出,含有手性结构的药物分子,其外消旋体与两个分别的对映体在药效、毒副作用、代谢物的性质等方面都表现出很大的差别。为了科学、合理地使用这些药物,减少无效体在器官上的负担,避免受 distomer 或其代谢物的毒副作用的危害,深入开展立体化学研究在药物研究中的重要性是不言而喻的。

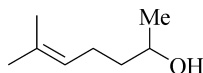
### 1.2.2 其他精细化学品光学异构体的生物活性差别

精细化学品的涉及面很宽,用途各异,分子结构差别也很大,如杀虫剂、杀菌剂、昆虫性信息素、植物生长调节剂、食品添加剂、香料等,其分子的光学异构体显示不同生物活性的报道也已不少,下面做一简要介绍。

化合物 **24** 是一种日本金龟子性信息素,分子中含有一个手性中心和一个 C=C 双键,只有当碳-碳双键取 *Z*-构型,同时手性中心为 *R*-构型的异构体才有生理活性,当样品中混有 3% *Z-S*-构型的异构体时,便完全失去生理活性<sup>[29]</sup>。Sulcatol **25** 是一种树皮甲虫的聚集信息素,其 100% *S*-构型的异构体完全没有生理活性,但当渗入 1% *R*-构型的异构体时便开始显示生理活性;而当两种异构体以 65% *S*-异构体和 35% *R*-异构体混合时,其生理活性最强<sup>[30]</sup>。



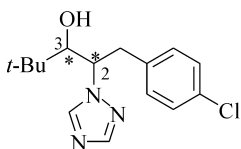
日本金龟子性信息素 **24**



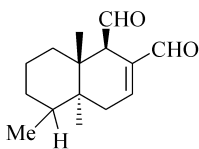
甲虫聚集信息素 (sulcatol)**25**

多效唑(paclobutrazol,**26**)的分子中含有两个手性中心 C-2 和 C-3,其中(2*R*, 3*R*)-异构体具有强的杀菌活性和弱的植物生长调节活性,因此用作杀菌剂;(2*S*, 3*S*)-异构体具有强的植物生长调节活性和弱的杀菌活性,因此用作植物生长调节剂。

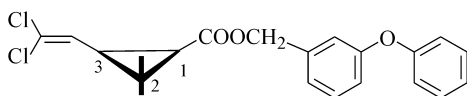
polygodial **27**,其旋光(-)的异构体是一种昆虫拒食剂,能使五种昆虫拒食,而它的对映体则完全没有生理活性。



多效唑 **26**



polygodial **27**

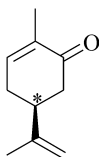


拟除虫菊酯 permethrin (1*R*,3*cis*) **28**

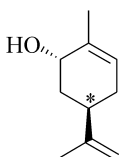
拟除虫菊酯(permethrin,**28**)是一种家用杀虫剂,它的分子中含有一个三元环和两个手性中心,故可有多中不同的立体异构体。下面列出主要几种有杀虫效果的立体异构体对家蝇和蟑螂的杀灭效果。

构型	对家蝇的杀灭率/%	对蟑螂的杀灭率/%
1 <i>R</i> , 3 <i>cis</i>	100	100
1 <i>S</i> , 3 <i>cis</i>	1	0.1
1 <i>R</i> , 3 <i>trans</i>	46	15

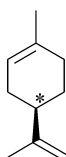
**29** ~ **32** 是四种结构相近的萜类化合物,都可以作香料,但每种化合物的对映异构体都有明显不同的气味。(R)-(-)-**29** 具有薄荷味,而(S)-(+)-**29** 却显葛缕子味<sup>[31]</sup>; (R)-(-)-**30** 具有薄荷香气,而(S)-(+)-**30** 却有霉味; (R)-(+)-**31** 具有橘子味,而(S)-(-)-**31** 却显柠檬味; (R)-(+)-**32** 有强烈的花香味,而(S)-(-)-**32** 却是茴香味<sup>[32]</sup>。



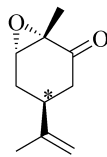
**29**



**30**



**31**

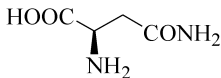


**32**

(R)-天冬酰胺 **33** 是一种甜味剂,其甜度约为蔗糖的 200 倍,而它的对映体



(S)-天冬酰胺却是苦的。



(R)-天冬酰胺 33

### 1.2.3 生命科学中的立体化学

人类的新陈代谢过程是由一系列互相衔接的化学反应组成的,其中的每一步反应都是在高度立体专一性催化剂——酶的催化下进行的,仅就这一点就足以使人们相信,生命过程包含着多么复杂、多么丰富的立体化学问题。

组成生物机体的基本成分——蛋白质是由手性氨基酸组成的;控制生物的遗传、复制和蛋白质合成等重要功能的 DNA 和 RNA 是由手性核苷酸组成的;参与生命全过程并控制着生物信息传递的多糖是由手性单糖组成的。许多内源性生物活性物质如激素、神经递质、各种调节因子,也有不少含手性结构。可以说,生命机体本身就是一个巨大的手性材料,难怪与生物机体发生直接作用的化合物都有明显的立体选择性。

组成蛋白质的天然氨基酸为什么都是 L-构型,而天然的糖类多为 D-构型?由人工合成的 D-氨基酸,以及由它们组成的多肽和蛋白质会有什么样的生理活性?各种生命活动和生命现象是按什么样的精确立体识别过程进行的?所有这些问题的探索和进展,无疑将为在分子水平上揭开生命的种种奥秘铺砌道路。这些问题的解答,同样离不开立体化学的理解和协助。

### 1.2.4 材料科学与立体化学

最近二十几年来诞生的旋光高聚物已经显示出这类材料的性能与其立体构型的密切关系。由光学纯单体聚合而成的旋光高聚物与相应的外消旋单体的聚合物相比,具有许多特殊的令人感兴趣的性质。例如, $\alpha$ -取代或 $\beta$ -取代的旋光性丙内酯聚合物熔点总是比相应的外消旋体聚合物高得多。光活性 $\beta$ -三氯甲基丙内酯的聚合物 **34** 熔点高达 275℃,而相应的外消旋体在同样的条件下得到的聚合物不到 200℃就分解了<sup>[33]</sup>。L-乳酸聚合物 L-**35** 的熔点是 180℃,但当 L-乳酸中混有 8% 的 D-乳酸时,相应的聚合物熔点降至 124℃<sup>[34]</sup>。旋光性 $\alpha$ -苯基- $\alpha$ -乙基-丙内酯聚合物 **36** 比相应外消旋聚合物熔点高 130℃左右<sup>[35]</sup>,如图 1-4 所示。

除了旋光性聚酯和聚酰胺,还有许多不同类型的旋光性高聚物被相继合成和研究。人们不但对它们的高熔点,还对它们的其他性能,如力学性能、光学或电学性能感兴趣。随着研究工作的深入,完全有理由期望从各种旋光高聚物中获得具有各种特殊优异性能的新材料。

液晶(liquid crystal)材料由于在光信号的记录、储存和显示方面的巨大用途,已成为高技术竞争领域之一。研究表明:“胆甾型”液晶都是由手性分子构成的,而“向列型”液晶通常由内消旋体或非手性体构成,即手性结构是胆甾型液晶出现螺旋扭曲的基本原因。向列型液晶中加入手性分子,也能促使向列相液晶向胆甾相转变。手性添加剂的存在,可以防止反扭曲现象的发生,虽添加量很少(一般为 0.1%~1%),但却可以显著改善显示器件的静态特性,**37**~**40** 是几种常见的液晶手性添加剂。

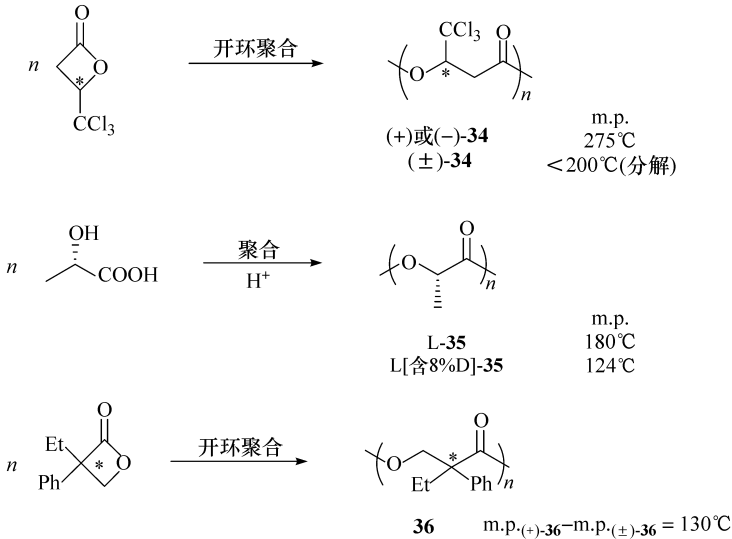
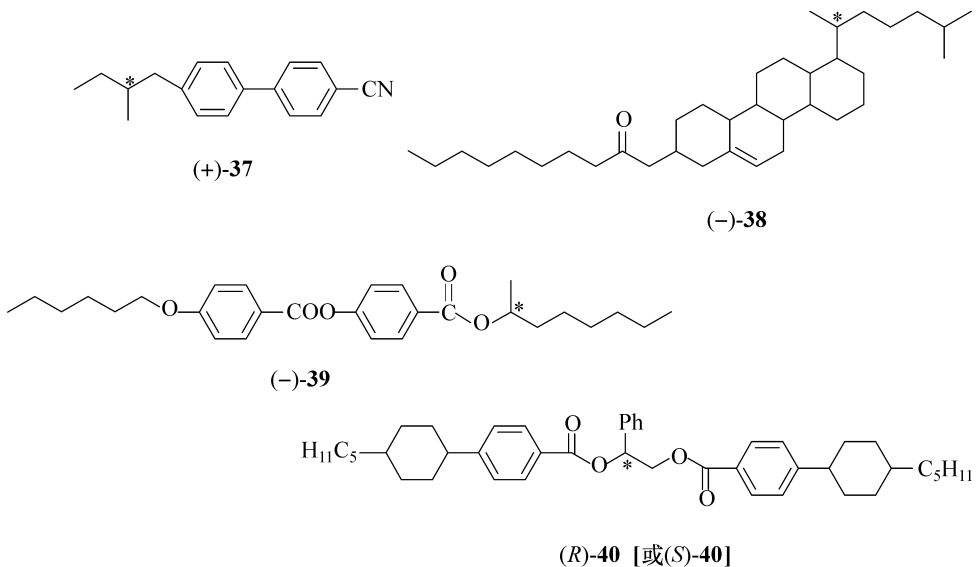
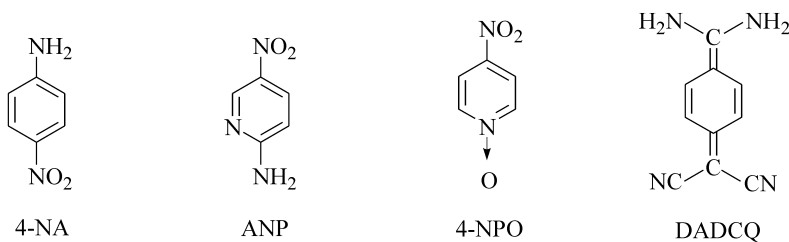


图 1-4 旋光高聚物与相应外消旋高聚物的熔点比较

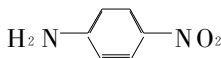


Gleeson 等曾系统研究了手性近晶型液晶的组分、温度变化等对温变彩色液晶有选择地反射光时的各种物理常数,如峰波长( $\lambda_p$ )、峰宽( $\Delta\lambda$ )、平均折射率( $\bar{n}$ )、双折射( $\Delta n$ )及螺距( $P$ )的影响<sup>[36]</sup>。相信随着这些基础研究的深入开展,将进一步从分子水平上揭示液晶的立体结构与性能之间的关系,从而大大促进新型液晶材料的发现和利用。

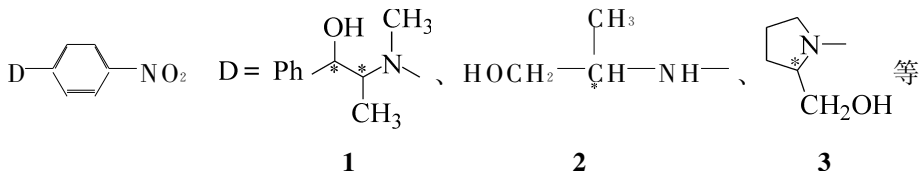
非线性光学材料在倍频器件、磁光磁盘、激光唱盘、激光打印、自聚焦透镜、红外成像、纤维光学等广阔的领域有重要用途,是另一个高技术竞争领域。为了获得高极化性,特别是高二次谐波发生性(second harmonic generation, SHG)的材料,通常要求目标分子具有共轭  $\pi$ -电子体系,且共轭体系的一端有强的吸电子基,另一端则连有强的给电子基,其结果是具有低的分子内电荷转移激发态能,即分子具有高度的可极化性。下面四类分子是典型的代表。



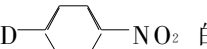
仅凭分子具有高的可极化性还不能保证由这样的分子生成的晶体具有高的 SHG 活性,因为偶极分子容易形成反平行排列,生成中心对称的晶格结构,而使二次电磁化率  $\chi^{[2]}$  趋于零。这就是为什么许多本来令人感兴趣的有机分子其相应的固体材料却没有 SHG 活性的原因。统计分析表明,已知的有机晶体中只有 29% 是非中心对称的,而且就目前的知识而言,人们还无法预言一种新的有机材料的晶体结构。为了解决这一难题,已经提出几种所谓“分子和晶体工程”的战略,其中之一就是应用分子的手征性——选择含手性结构的旋光活性化合物,这样做可以保证生成的晶体是 100% 非中心对称的。例如,前面列出的 4-硝基苯胺(4-NA):



如果用含有手性中心的取代胺基代替分子中的氨基:



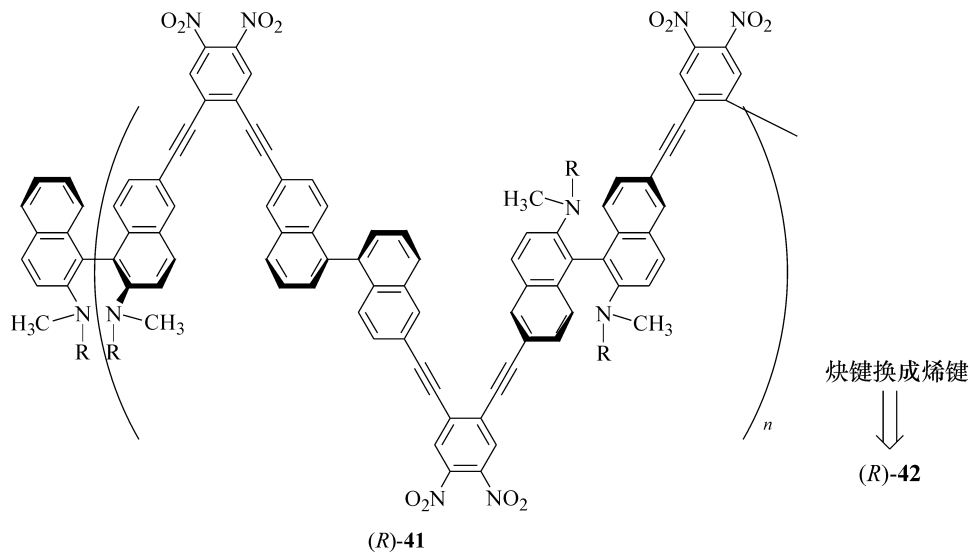
则可以优化分子在晶体中的排列,从而大大提高这些晶体材料的 SHG 活性<sup>[37]</sup>。

例如,当 D=3 时, D- 的 SHG 达 140~150。

Pu 等不久前将极化的共轭结构单元和手性结构同时结合到高聚物中制备旋光高聚物 **41** 和 **42**, 得到很好的二阶非线性光学材料<sup>[38]</sup>。

也有将高度极化性分子与手性  $\beta$ -环糊精结合或连接到液晶高分子上, 并在外磁场作用下成功地控制分子的取向, 从而影响材料的整体光学性质的<sup>[39]</sup>。

立体化学在上述与生命科学和材料科学有关的重要领域的新进展, 充分显示了手性化合物的制备和研究的重要性。



## 参 考 文 献

- 1 Krow G. Topics in Stereochem, 1970, 5; 59
- 2 a) Backwald H D, Fischer H G, Mosher S H et al. Science, 1963, 143; 474  
b) Mosher S H, Fuhrman H D, Fischer H G et al. Science, 1964, 144; 1100
- 3 Mosher H S, Fuhrman F A. "Occurrence and Origin of Tetradoxin" in "Seafood Toxins", Edward P R, American Chemical Society, ACS Symposium Series, 1984, No. 262
- 4 Spande T F, Garraffo H M, Edwards M W et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114; 3475
- 5 a) Chris A B. Tetrahedron Lett., 1993, 34; 3251  
b) Hung D F, Shen T Y. Tetrahedron Lett, 1993, 34; 447
- 6 Kingston D G I, Molinero A A, Rimoldi J M. Prog. Chem. Org. Nat. Prod., 1993, 61; 1
- 7 Holton R A, Somoza C, Kim K B et al. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116; 1597
- 8 Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J et al. Nature, 1994, 367; 630
- 9 Zhou W-S, Lin G-Q et al. Acta Chim. Sinica, 1982, 40; 557
- 10 Zhou W-S, Lin G-Q et al. Acta Pharm. Sinica, 1984, 19; 81
- 11 Wall M E, Wani M C, Cook C E et al. J. Am. Chem. Soc., 1968, 88; 3888
- 12 Dallakalle S, Ferrari A, Biasotti B et al. J. Med. Chem., 2001, 44; 3264

- 13 Lavergn O, Laurence L G, Rodas F P et al. *J. Med. Chem.*, 1998, 41: 5410
- 14 Beck G, Jendralla H, Keddeller K. *Synthesis*, 1995, 1014
- 15 Piccolo O, Spreafico F, Visentin G. *J. Org. Chem.*, 1987, 52: 10
- 16 Hamilton J A, Chen L-Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110: 5833
- 17 Greven J, Defrain W, Heidenreich O et al. *Pflüger's Arch.*, 1980, 384: 57
- 18 Ho K, Adron H R. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1981, 21: 83
- 19 Zimmerman D M, Gesellchen P D. *Ann. Rpts. Med. Chem.*, 1982, 21: 182
- 20 White P F, Ham J, Trevor A J et al. *Anesthesiology*, 1980, 52: 231
- 21 Blaschke G, Kraft H P, Kohler F et al. *Drug. Res.*, 1979, 29: 1640
- 22 Ockenfels H, Kohler F, Meise W. *Drug. Res.*, 1977, 27: 126
- 23 Ockenfels H, Kohler F, Meise W. *Pharmazie*, 1976, 31: 492
- 24 Reynolds G P, Elworth J D, Stern G M et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 6: 543
- 25 Drake A. *Chem. in Britain*, 1988, 847
- 26 Roth F E. *Chemotherap.*, 1961, 3: 120
- 27 Fanelli G M, Watson L S, Russo H F et al. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1980, 212: 190
- 28 Ruffloo R R, Spradlin T A, Waddell J E et al. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1981, 219: 447
- 29 Baker R, Rao B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, 69
- 30 Ariens E J. *Stereoselectivity of Pesticides Biological and Chem. Problem*, 1988
- 31 Russell G R, Hills J I. *Science*, 1971, 172: 1043
- 32 Friedman L, Miller J G. *Science*, 1971, 172: 1044
- 33 Lavallee C, Lemay G, Leborgne A et al. *Macromolecules*, 1984, 17: 2457
- 34 Vert M, Chabot F. *Makromol. Chem. Suppl.*, 1981, 5: 30
- 35 Carriere F J. *Makromol. Chem.*, 1981, 182: 325
- 36 Gleeson S F, Coles H J. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1989, 170: 9
- 37 Nicoud J F. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1988, 156: 257
- 38 Cheng H, Pu L. *Macromolecular Chem. and Phys.*, 1999, 200: 1274
- 39 Wang Y, Eaton D F. *Chem. Phys. Lett.*, 1985, 120: 441

## 第 2 章 获得光活性化合物的途径

前面已经提到,许多有生物活性的化合物,往往两种对映体有不同程度的活性,或具有完全不同的生理作用。要研究和利用这些立体异构体,首先要能获得对映体纯的手性化合物。本章将主要介绍获得光活纯化合物的途径,归纳起来主要有以下几种:

(1) 从天然来源获得。这种天然存在的手性化合物就是所谓的“手性源”(chiral pool)。

(2) 由天然存在的手性化合物经化学改造合成。

(3) 外消旋体的化学拆分。即用一种手性试剂把外消旋混合物中的两个对映体转变成非对映异构体,然后利用非对映异构体之间的物理性质差别,将其分开,再分别还原成原来的对映体。

(4) 外消旋体的生物拆分。即用微生物(或酶)选择性地将对映体之一转变成其他化合物,达到分离的目的。

(5) 色谱分离。即用手性色谱柱直接分离对映体,或由非手性色谱柱间接分离非对映异构体。

(6) 动力学拆分和不对称合成。此处拟重点介绍(4)、(5)两种新近迅速发展起来的具有广泛应用前景的新方法,对大家比较熟悉的前三种方法也做简要介绍。动力学拆分和不对称合成将在本书第二部分中分章详细介绍。

### 2.1 直接从天然来源获得

天然存在的手性化合物品种不少,其中含量较大的那些天然手性化合物,常称为“手性源”化合物,主要分为下面几大类:

#### 1) 碳水化合物

D-(+)-葡萄糖(glucose)

糖的衍生物

D-(-)-果糖(fructose)

D-葡萄糖酸(gluconic acid)

D-(+)-木糖(xylose)

D-山梨醇(sorbitol)

D-(+)-半乳糖(galactose)

D-甘露糖醇(mannitol)

D-(-)-核糖(ribose)

D-木糖醇(xylitol)

L-(-)-山梨糖(sorbose)

D-葡萄糖胺(glucosamine)